

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

THÈSE

N° 990

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel, Germain, Emile BERRYER

Né le 18 Octobre 1932, à NEVERS (Nièvre)

présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'AMMONIEMIE
CHEZ LES CIRRHOTIQUES

Président : Monsieur A. LEMAIRE (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI^e

1959

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1959

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Michel, Germain, Emile BERRYER

né le 18 octobre 1932 à Nevers (Nièvre)

--

Présentée et soutenue publiquement
le

--

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'AMMONIEMIE CHEZ LES CIRRHOTIQUES

--

Président : Monsieur A. LEMAIRE (Professeur)



D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1959.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROcq (P), BULLIARD (H),
CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P),
DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),
LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E),
LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),
MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),
MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHET (C),
STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN : Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESSEUR : Jean VERNE

I.- PROFESSEURS :

	MM.
Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie (Ch. à titre personnel)	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (F)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique	REDON (H)
Clinique cardiologique	MOUQUIN (M)
(Beaujon	SICARD (A)
(Cochin	QUENU (J)
Cliniques chirur-(Hôtel-Dieu	
gicales (Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice	MERLE d'AUBIGNE(R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire	de GAUDART d'ALLAINES
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale	LAMY (M)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)

Clinique des maladies infertieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
	(Broussais..... GENNES (L. de)
	(Cochin..... JUSTIN-BESANÇON (L)
	(Hôtel-Dieu..... BARIETY (M)
Cliniques médicales	(Lariboisière SOULIE (P)
	(Pitié..... DREYFUS (G)
	(St-Antoine..... KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT
Clinique médico-sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
	(Baudelocque..... LACOMME (M)
Cliniques	(Port-Royal..... N...
obstétricales	(Tarnier..... VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique thérap.chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique thérap.médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique	FEY (B)
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène des collectivités (ch. à t. pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)

Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (ch. à t. pers.)	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et therap.générales	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	BARGETON (D)
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	PATEL (J)
Thérapeutique	BROUET (G)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

	(CABROL (C
Anatomie	(COUINAUD (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS
	((Melle P) pr.s.ch.
	(BUSSER (F)
Anatomie pathologique	(GOUYGOU (Ch)
	(ORCEL (L)
	(PAILLAS (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G)
	(NEVOT (A) pr.s.ch.
	(BARBIER (P)
Bactériologie	(CHRISTOL (D)
	(TOURNIER (P)
	(DESGREZ (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	(POLONOVSKI (J) m.conf.
	(SCHAPIRA (G) m. conf.
Biologie médicale	BOURLIERE (F) m.conf.
	(DENOIX (P)
Carcinologie	(MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
	(BILSKI-PASQUIER (G)
Hématologie	(DAUSSET (J)
	(COUJARD (R) pr.s.ch.
Histologie	(MAROIS (M)
	(RACADOT (J)

MM.

Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J)
Maladies infectieuses	(CORRE-HURST (Mme L)
	(BASTIN (R)
	(DUPONT (V)
	(DEROBERT (L)pr.s.ch.
Médecine légale	(HADENGUE (A)
	(FOURNIER (E)
	(GUENIOT (M)
Médecine du Travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	IHERMITTE (F)
	(GRANJON (A)
	(HERVET (E)
	(LE LORIER (G)
Obstétrique	(MORIN (P)
	(MUSSET (R)
	(ROBEY (M)
	(THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P)
	(SARAUX (H)
	(JUDET (R)
Orthopédie	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
	(BRUMPT (L.C)pr.s.ch.
Parasitologie	(CHABAUD (A)
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.P)
	(CAUCHOIX (J)
	(CHATELIN (C.L)
	(DUBOST (Ch)
	(DUBOST (Cl)
	(FAUREL (J)
Pathologie chirurgicale	(FLABEAU (F)
	(GERMAIN (A)
	(LAURENCE (G) agr.per.
	(LORTAT-JACOB (J.L)
	(LOYGUE (J)
	(MERCADIER
	(PERROTIN (J)
	(ROBERT (H)
	(THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
	(CROSNIER (J)
Pathologie expérimentale	(HARTMANN (L)
	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)

Pathologie expérimentale.....	(PLAS (F)
	(RICHET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CASTAIGNE (P) m.conf.
Pathologie médicale.....	(CATINAT (J)
	(CONTAMIN (F)
	(COURY (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHÉ (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT (H) m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
	(MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture.....	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(LEVY (Mlle J) pr.s.ch.
Pharmacologie.....	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
Physiologie.....	(PARROT (J) pr.s.ch.
	(DEJOURS (P)
Physique médicale.....	(GOUGEROT (L) m.conf.
	(KELLERSHON
Pneumo-phtisiologie.....	KREIS (B)
Psychiatrie.....	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile.....	DUCHÉ (D)
Rhumatologie.....	DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie.....	(CHAPUT (Mme A) m.c.agr.
	(GRELLET (M)
Thérapeutique.....	(CHASSAGNE (P)
	(LAMOTTE (M)
Urologie.....	QUENU (L)

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.		MM.
	(ABOULKER (P)	Clinique neuro-	
	(AMELINE (A)	rhumatol.....	SEZE (S. de)
	(HUGUIER (J)		(GRASSET (J)
Clinique	(LEGER (L)		(LEPAGE (F)
chirurg.	(OLIVIER (C)	Clinique obsté-	(MAYER (M)
	(PADOVANI (P)	tricale.....	(MERGER (P)
	(POILLEUX (F)		(RAVINA (J)
	(ROUX (M)	Clinique oph-	(DESVIGNES (P)
	(VERNE (J.M)	talmologique	(OFFRET (G)
	(HAGUENEAU (J)	Clinique oto-	
	(pr.s.ch.	rhino-laryng.....	MADURO (R)
	(BOUDIN (G)	Clinique pédia-	
Clinique	(CONTE (M)	trique et pué-	
médicale	(DOMART (A)	riculture.....	LAFLANE (R)
	(MILLIEZ (P)	Clinique psy-	
	(PERRAULT (M)	chiatrique.....	BARUK (H)
	(RAMBERT (P)	Clinique uro-	
	(THIEFFRY (S)	logique.....	KUSS (R)
	(TURLAT (J)		

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES
ETRANGERES

Bactériologie MM. HAUDUROY (P) pr. s. ch.
Biochimie médicale ETTORI (J) pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale RUDLER (J) pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J)
Secrétaires..... Mme BEURLAND (H); Melle CHAINTREUIL (G)
Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction
de la Bibliothèque..... M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A-M)
Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H)
LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes chers Parents,

En témoignage de toute
ma tendresse et de ma
reconnaissance.

A ma Soeur Danièle,

Avec toute mon affection.

A ma Famille,

A tous mes Amis.

A notre Président de thèse;

Monsieur le Professeur A. LEMAIRE,

Professeur de la clinique de
thérapeutique médicale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres de l'Ecole de Médecine
de Dijon,

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris,

Hommage respectueux.

A Messieurs les membres de mon
Jury de thèse

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'AMMONIEMIE CHEZ LES CIRRHOTIQUES

INTRODUCTION

-:-

L'importance du métabolisme de l'ammoniaque en pathologie hépatique est un fait connu depuis longtemps, mais qui semble avoir reçu ces dernières années, un regain d'actualité, qui ne se dément pas. Peut-être faut-il attribuer cet intérêt croissant d'une part aux améliorations incessantes des techniques de dosages biochimiques, qui permettent de mieux saisir les fluctuations de l'ammoniémie et leur signification clinique, d'autre part à des acquisitions physiopathologiques récentes sur le métabolisme intermédiaire et la fonction de la cellule hépatique. Enfin, et c'est là un aspect moins favorable du problème, avec la reprise de l'alcoolisme, les cas de cirrhose du foie vont en se multipliant, donnant ainsi au clinicien, au biochimiste, au physiologiste, de nouvelles occasions de mener à bien des recherches dans le domaine si complexe de la fonction hépatique.

Toujours est-il que l'importance de l'ammoniémie dans les affections du foie, et plus particulièrement au cours du coma hépatique, est absolument reconnue, et représente une question à l'ordre du jour ces dernières années. Il ne s'agit d'ailleurs pas uniquement d'un intérêt dogmatique, physiopathologique, mais d'un problème directement pratique, pratique dans le diagnostic de la cause de certains comas (encore

que l'intérêt de la détermination de l'ammoniémie reste limité pour les auteurs français, alors que l'épreuve de l'hyperammoniémie provoquée leur paraît des plus fructueuses) mais surtout permettant d'éviter des accidents par élévation de l'ammoniémie dans des conditions pathologiques, voire même thérapeutiques.

Certes, tout n'est pas encore clair ni expliqué dans le mécanisme, le retentissement, le traitement même de l'hyperammoniémie. Dans une récente étude sur ce sujet, R. ROY-CAMILLE écrivait que de la question, se dégageait une notion de modestie, "car nos connaissances semblent loin d'être complètes et définitives sur ce sujet".

Mais tout incomplètes soient-elles, ces notions ont besoin d'être connues par tous ceux qui s'intéressent aux cirrhoses du foie. Elles doivent permettre d'éviter dans une large mesure les accidents neurologiques du coma hépatique, encore que celui-ci puisse se produire en dehors de toute hyperammoniémie. Elles doivent aussi mettre en garde contre les dangers de certaines thérapeutiques appliquées au cirrhotique et susceptibles d'éllever le taux d'ammoniaque sanguine. Ce sont ces points de vue essentiellement pratiques que nous nous proposons d'exposer ici.

Pour faire de la question une étude aussi complète que possible, nous nous proposons de faire d'abord un rappel biochimique du métabolisme normal et pathologique de l'ammoniaque pour ensuite envisager le comportement de l'ammoniémie chez le cirrhotique : dosages qui, en absolu, n'ont pas une très nette signification pour l'Ecole Française,

alors qu'en Belgique, chez les Anglo-Saxons, on leur attribue une signification diagnostique très stricte. Par contre, l'épreuve d'hyperammoniémie provoquée en évitant les dangers qu'elle pourrait faire courir au cirrhotique, paraît de grand intérêt.

Nous verrons enfin un aspect extrêmement important de la question, à savoir les dangers de l'hyperammoniémie chez les cirrhotiques.

°°°

Avant d'entrer dans le vif du sujet, nous voudrions citer quelques travaux, quelques auteurs, qui ont contribué à faire avancer nos connaissances dans le domaine de l'ammoniémie en général, dans la cirrhose du foie en particulier.

Nous avons dit que la question n'était pas nouvelle, mais qu'elle avait reçu ces derniers temps un regain d'actualité. Nous trouvons, en effet, dès 1936, l'importante étude de E. KIRK sur le métabolisme de l'ammoniaque dans les affections hépatiques.

Depuis 1952, les travaux se sont multipliés. ROGER & STAHL ont, à cette date, établi le rapport entre les données de l'épreuve d'ammoniémie provoquée, d'une part, et les résultats de l'histopathologie hépatique, d'autre part. Dans leur Traité de Pathologie Chimique, POLONOVSKI et collaborateurs traitent du métabolisme de l'ammoniaque. Deux ans plus tard, en 1954 par conséquent, L. LEGER n'hésite pas à attribuer à l'hyperammoniémie les troubles neurologiques.

d'origine hépatique et portale, question reprise par les Britanniques, SHERLOCK, SUMMERSKILL et WHITE.

VARAY, CROSNIER et MASSON font, l'année suivante, la critique de l'ammoniémie en pathologie hépatique. Pour SCHWARTZMANN, le dosage de la glutamine et de l'ammonium peut avoir une certaine valeur dans le coma hépatique. BESSMAN montre, toujours en 1955, le rôle de l'ammoniaque en clinique, STEFENELLI étudie les taux d'ammoniémie dans les maladies du foie (1956), tandis que SIEVERS et VANDER attirent l'attention sur les effets toxiques de l'administration de chlorure d'ammonium chez les malades atteintes d'affections hépatiques - et aussi cardiaques et rénales. Pour STAHL et BOCKEL, le dosage de l'ammoniaque sanguine permet de faire le diagnostic étiologique - la cirrhose du foie de certaines hémorragies digestives.

La question qui nous occupe est plus directement traitée depuis 1957, date à laquelle FISCHER et FALOON publient leurs recherches sur les taux de l'ammoniémie dans les cirrhoses hépatiques ; DELP discute de ce signe biologique dans le coma hépatique, BOCKEL et STAHL, toujours en 1957, montrent l'influence du régime alimentaire du cirrhotique sur son ammoniémie.

En 1958, ROY-CAMILLE revient sur l'importance de l'ammoniémie en pathologie hépatique ; MAGID et collaborateurs rapportent une observation d'intoxication ammoniacale d'un cirrhotique traité par le chlorothiazide.

Nous citerons encore le travail des auteurs belges LIEBER et LEFEVRE consacré au métabolisme intermédiaire de l'ammonium dans

le coma hépatique ; pour ces auteurs, les taux d'ammoniémie déterminés permettent de porter le diagnostic de cirrhose et de guider utilement le traitement des cirrhotiques. Récemment, enfin, FABIANI, FOULU et LAINE ont consacré une belle mise au point de la question de l'ammoniémie, par conséquent d'actualité, mais qui n'a pas encore donné toutes les indications que l'on peut attendre d'elle.

RAPPEL BIOCHIMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE

-:-

Il est, actuellement, établi que le sang périphérique renferme une petite quantité d'ammoniaque dans les conditions normales. De notion plus récente sans doute, dans certains états pathologiques susceptibles de perturber le métabolisme intermédiaire de l'ammonium, cette ammoniémie physiologique s'élève, devient hyperammoniémie, avec ses risques et ses dangers, surtout d'ordre neurologique. Il est également vérifié que certains syndromes cliniques comportent une baisse anormale de l'ammoniémie.

Trois origines essentielles, deux endogènes, l'une exogène, peuvent être attribuées aux quantités d'ammonium présentes normalement dans l'organisme : origine exogène, alimentaire, origines endogènes, désamination au niveau des divers tissus, reins.

1. L'absorption intestinale des sels

ammoniacaux, produits dans le tube digestif à partir des protéines ou de leurs produits de dégradation, sous l'action d'enzymes bactériens, aminoacides, oxydases, uréases, est vraisemblablement la source la plus importante en ammonium. L'ammoniémie est plus élevée dans le sang de la veine porte que dans le sang périphérique ; ce taux s'abaisse après ingestion d'antibio-

tiques ou de sulfamides peu résorbables.

2. Les processus de désamination, au niveau de la plupart des tissus, fournissent certainement de grandes quantités d'ammonium, mais celles-ci n'ont jamais été numériquement précisées.

3. L'hydrolyse de la glutamine au niveau du rein, produit, également, de l'ammoniaque dont une partie est excrétée par les urines au cours d'un processus de détoxication, cependant, l'ammoniémie se révèle dix fois plus élevée dans la veine rénale que dans l'artère rénale.

Quant au métabolisme de l'ammoniaque, dans les conditions normales, son mécanisme est aujourd'hui bien précisé : l'ammoniaque provenant de la désamination endogène des acides aminés et de la dégradation intestinale des protides par les corps microbiens locaux, subit rapidement l'action neutralisante de deux systèmes enzymatiques :

- le cycle de KREBS au niveau des cellules hépatiques, qui aboutit à la formation de l'urée ;
- un système siégeant dans toutes les cellules, mais plus particulièrement dans les cellules nerveuses, et qui aboutit à la formation de glutamine par fixation de NH_3 sur l'acide glutamique.

C'est surtout depuis les travaux de VAN SLYKE (1943) que l'on connaît le rôle de la glutamine, qui est la monoamide de l'acide

glutamique, dans la formation de l'ammoniaque au niveau du rein. La monoamide de l'acide glutamique existe dans le sang à la concentration de 60 à 100 mg par litre. C'est la forme essentielle du transport de l'ammoniaque dans le sang (FABIANI). L'amide est hydrolysée, ou, mieux, désamidée en acide glutamique et en ammoniacque, ou, au contraire reconstituée à partir de ces deux corps grâce à l'activité des glutaminases présentes dans la plupart des tissus. Les glutaminases musculaires et surtout nerveuses, cérébrales, contribuent à la formation de l'amide à partir de l'acide-amino et de l'ammoniacque provenant des processus de désamination. L'hydrolyse de l'amide, au contraire, se produit sous l'action des glutaminases rénales et hépatiques. L'ammoniacque ainsi libérée dans le rein est excrétée en grande partie dans l'urine avec les déchets acides, tandis que dans le foie, la production d'ammoniacque est rapidement masquée par l'uréogénèse.

L'ammoniacque, qu'elle soit d'origine exogène ou endogène, est éliminée par l'organisme, ou transformée par lui d'une façon active : car l'ammoniémie, dans les conditions normales, reste faible, de l'ordre de 0,7 à 2 mg par litre, mesurée en azote ; de même, la glutaminémie reste peu élevée, de 60 à 100 mg par litre. Cette élimination représente, en fait, une détoxication assurée, d'une part, par le rein, régulateur du pH sanguin, d'autre part, par la fonction uréogénique hépatique.

On voit tout l'intérêt qu'aura le Laboratoire à mesurer l'ammoniémie, qui sera en quelque sorte le reflet de la fonction hépatique et rénale. Par ailleurs, une notion importante est à retenir pour ce qui va suivre : la toxicité des taux élevés d'ammoniémie pour la cellule nerveuse, et cela même en dehors

de la pathologie hépatique, par exemple, dans l'éclampsie. Dans le coma hépatique avec phénomènes nerveux, on a pu mettre souvent en évidence des taux élevés d'ammoniaque sanguine. Mais l'importance de l'hyperammoniémie n'est aucunement parallèle à la gravité des troubles neurologiques.

De plus, il ne faut pas conclure systématiquement à l'hyperammoniémie responsable du coma hépatique avec symptomatologie neurologique, car il existe de tels comas dans lesquels l'ammoniémie s'est montrée parfaitement normale (10 à 20 % des cas). C'est pourquoi la tendance actuelle est de ne pas considérer le coma hépatique comme exclusivement ammoniacogène (ROY-CAMILLE) ; on a, en effet, établi que le foie, lorsque sa cellule est lésée, ne fournirait plus au tissu cérébral le 5-hydroxytryptophane, un précurseur de la sérotonine. Cette hormone pourrait donc bien jouer un rôle important dans la biochimie cérébrale.

Un mot, enfin, sur les résultats fournis par le Laboratoire dans le dosage de l'ammoniémie. Peut-on fixer le taux normal et la limite à partir de laquelle l'ammoniémie est pathologiquement augmentée ? Si nous consultons les auteurs, nous trouvons de grandes différences qui, dans une certaine mesure, doivent s'expliquer par la multiplicité des mesures utilisées. Les techniques sont, en effet, nombreuses, on a utilisé la libération d'ammoniaque ou de produits se comportant comme celle-ci vis-à-vis des réactifs chimiques, cela dans le sang extravasé. Mais on dose ainsi l'ammoniaque virtuelle des artéfacts enzymatiques ou chimiques par dégradation de composés ammoniogènes normaux dans le sang (glutamine, méthylguanidine, ergothionine, acide adénylique, etc...). Les méthodes de diffusion avec évaluation titrimétrique ou colorimétrique sont précieuses, mais délicates. Des réactions colorées ont été propo-

sées. De sorte que, lorsqu'on cite un taux d'ammoniémie, il est sage et logique de mentionner la technique utilisée pour l'obtenir. CONWAY situe les taux normaux à 500 mcg/litre (0,50 mg/litre), SELIGSON et HIRAHARA à 1 mg/litre avec des variations normales entre 0,7 mg et 2 mg/litre... Les résultats plus faibles obtenus par la technique de CONWAY seraient dûs à un effet inhibiteur exercé par les protéines sanguines sur la diffusion du gaz NH_3 dans les conditions de dosage.

- III -

L'AMMONIEMIE DANS LE DIAGNOSTIC
DE LA CIRRHOSE

-:-

L'épreuve statique que représente le dosage de l'ammoniémie spontanée chez un cirrhotique n'aurait vraiment de valeur que si les techniques utilisées pouvaient donner des résultats comparables entre elles, si l'on pouvait retenir un chiffre comme étant celui de l'ammoniémie "normale", si, enfin, celle-ci ne subissait pas d'importantes variations spontanées, physiologiques et pathologiques, qui en faussent la signification. C'est pour-
quoi bien des auteurs préfèrent au dosage simple les déterminations après hyperammoniémie provoquée.

VARAY, CROSNIER et MASSON ont fait une étude critique de l'ammoniémie au cours des affections hépatiques, en étudiant par la technique de CONWAY, l'ammoniémie de sujets hépatiques : dans l'insuffisance hépatique grave, l'ammoniémie est augmentée, sans que cette augmentation ait une valeur pronostique. Dans les gros foies ascitiques, l'ammoniémie est normale. Après ingestion de 3 g de chlorure d'ammonium, l'ammoniémie s'élève dans les cirrhoses ascitiques, et demeure invariable chez les sujets témoins. Pour VARAY, ce type d'hyperammoniémie est surtout en rapport avec l'insuffisance hépatique. FABIANI insiste sur l'indication essentielle de la détermination de l'ammoniémie : ce n'est que dans les perturbations importantes

du fonctionnement hépatique que cette mesure "peut présenter quelque intérêt". Classique est désormais l'hyperammoniémie des cirrhotiques, et quelle que soit la technique employée ici, on trouve toujours des chiffres augmentés. On explique cette hyperammoniémie des cirrhotiques :

- par l'insuffisance hépatique proprement dite,

- mais aussi, par la dérivation du sang portal vers la circulation générale par des voies collatérales.

Or, ce dernier facteur paraît jouer le rôle prépondérant dans l'élévation de l'ammoniaque sanguine, car un malade porteur d'un shunt portocave sans insuffisance hépatique peut présenter une hyperammoniémie. De telles constatations retirent, évidemment, de l'intérêt spécifique à la détermination de l'ammoniémie dans les cirrhoses.

VARAY et CROSNIER pensent que l'ammoniémie est spontanément presque toujours très augmentée chez les cirrhotiques ascitiques, et aussi au cours des comas hépatiques, des insuffisances hépatiques graves.

On augmenterait beaucoup l'intérêt de la détermination de l'ammoniémie en faisant des dosages répétés fréquemment chez les cirrhotiques avant que ne se soient produites les hémorragies et chez lesquels on crée un shunt porto-cave. Mais, s'il y a hémorragies digestives, la constatation d'une hyperammoniémie est un argument en faveur de l'origine cirrhotique de celles-ci ; une ammoniémie normale permet d'écarter le diagnostic étiologique de cirrhose du foie. Mais cette élévation de l'ammoniémie chez le cirrhotique peut être limitée, voire évitée, par l'administration d'antibiotiques ou de sulfamides peu résorbables qui réduisent l'activité des micro-organismes intestinaux, produc-

teurs d'ammonium. On sait, nous l'avons déjà indiqué plus haut, que tout apport massif de sang donnera lieu à une hyperammoniémie, d'autant plus accusée que la fonction uréogénique du foie sera plus atteinte. L'apport de sang va donc entraîner une hyperammoniémie qui se rapproche de celle qui est provoquée par l'administration de sels d'ammonium, et sur laquelle nous allons revenir. Les travaux de YOUNG et collaborateurs, montrent clairement que l'administration intra-gastrique par sonde de 500 cc de sang à des cirrhotiques provoque un clocher important dans la courbe d'ammoniémie, ce qui ne se produit pas, ou peu, chez les sujets témoins :

Ces auteurs partent du fait qu'entre hémorragie gastro-intestinale et coma hépatique, il y a fréquemment une relation clinique. L'examen du foie de tels malades ne montre cependant que l'affection hépatique primitive, sans autre lésion surajoutée. D'où l'hypothèse que cette forme de coma serait due à la haute teneur du sang en ammoniaque et autres substances nitrogènes. YOUNG et collaborateurs ont donc étudié la courbe d'ammoniémie chez huit malades dont six cirrhotiques, un sujet atteint d'hépatite infectieuse et un d'hépatite toxique, et chez huit témoins à fonction hépatique indemne. Chez les témoins, on a prélevé 500 cc de sang qui ont été réintroduits, immédiatement, dans l'estomac chez quatre hépatiques, et chez les quatre autres, après conservation au froid pendant cinq à sept jours. Il a été ainsi établi, avec certitude, que la présence de sang dans l'estomac suffit à provoquer une nette élévation de l'ammoniémie. On sait qu'une grande partie de l'ammoniaque sanguine provient de la digestion des protides dans l'intestin. L'oxydase amino-acide, l'uréase, les enzymes protéolytiques élaborés par les organismes coliformes, libèrent l'ammoniaque à l'intérieur de l'intestin. Cette ammoniaque libérée est

absorbée et transportée vers le foie par le système porte. L'ammoniaque qui n'est pas utilisé dans la production de l'urée peut s'échapper de la circulation sanguine, soit par des voies collatérales, soit par le foie lésé. L'HYPERAMMONIEMIE DES CIRRHOTIQUES PROVIENT DONC EN PARTIE DE LA CIRCULATION COLLATERALE, EN PARTIE DE L'INSUFFISANCE DE LA DESAMINATION PAR UNE GLANDE HEPATIQUE PATHOLOGIQUE. La circulation collatérale n'a peut-être qu'un rôle minime, puisque dans l'hépatite infectieuse, à la circulation collatérale certainement bien moins développée que dans la cirrhose, l'ammoniémie s'est autant élevée, dans l'expérience de YOUNG, que précisément chez les cirrhotiques. L'insuffisance hépatique joue donc un rôle prédominant dans cette hyperammoniémie qui perd ainsi de son caractère spécifique de la cirrhose.

L'épreuve de YOUNG n'est d'ailleurs guère d'utilisation pratique, et c'est pourquoi on a recherché d'autres moyens de provoquer une hyperammoniémie.

Mais, avant d'envisager les modalités techniques et les résultats de l'épreuve de l'hyperammoniémie chez le cirrhotique, nous voudrions citer trois groupes de chercheurs pour qui la détermination de l'ammoniémie spontanée est considérée comme intéressante dans la cirrhose du foie :

- LIEBER et LEFEVRE ont déterminé, par la technique de CONWAY, le taux d'ammonium dans le sérum du sang artériel et du sang veineux de 180 échantillons de sang provenant de :

- 7 malades atteints de cirrhose du foie,
- 16 sujets atteints d'affections diverses,
- 7 témoins bien portants.

Chez les cirrhotiques avec menace de coma, ou coma hépatique réalisé, le taux d'ammoniaque a été beaucoup plus élevé dans le sang artériel que dans le sang veineux. L'ammonié-

mie artérielle paraît davantage en rapport avec l'intensité des troubles psychiques du coma. Dans les états de coma dûs à d'autres affections, urémie, thrombose cérébrale, l'ammoniémie est demeurée pratiquement normale. Chez les sujets normaux, on ne trouve pas de différence nette entre ammoniémie veineuse et ammoniémie artérielle.

De plus, on ne constate pas de modification de l'état des cirrhotiques chez qui l'ammoniémie artérielle et veineuse a été déterminée avant et après évacuation complète du liquide d'ascite, et après celle-ci on n'a pas constaté d'élévation de l'ammoniémie. Le taux d'ammoniaque dans le liquide d'ascite est complètement différent de celui du sang périphérique.

Quelle signification faut-il alors accorder à la différence d'ammoniémie entre sang artériel et sang veineux dans la pathogénie du coma hépatique associé à des troubles du métabolisme intermédiaire de l'ammoniaque ? Pour LIEBER et LEFEVRE, la détermination de l'ammoniémie offre un moyen de diagnostic différentiel du coma hépatique du coma d'origine non hépatique, et, de plus, des indications pour adapter l'administration de protides à la tolérance individuelle de chaque cirrhotique. Car les restrictions protidiques sont utiles, non seulement dans le traitement préventif d'une menace de coma ou dans le traitement curatif d'un coma réalisé, mais aussi pour améliorer les troubles psychiques plus chroniques qui, parfois, se produisent chez les cirrhotiques graves. Cependant, le régime, pauvre en protides (nous sommes loin du régime hyperprotidique de la cirrhose ascitique) et l'administration d'antibiotiques n'évitent pas l'apparition des complications habituelles de la cirrhose, et dont la plus fréquente est l'hémorragie digestive.

-LI PEI KUANG et collaborateurs ont rappelé

la notion ancienne du début du siècle, des rapports entre le foie et la circulation porte, et le métabolisme de l'ammoniaque (expérience de ECK sur la fistule du chien en hyperammoniémie, syndrome de l'intoxication par la viande). Par la suite, on pensa que l'hyperammoniémie pouvait être une cause importante du coma hépatique. Aussi, les auteurs ont-ils effectué 226 déterminations d'ammoniémie périphérique chez 97 sujets atteints d'affections diverses, hépatiques et non hépatiques, avec déterminations par la technique de microdiffusion de CONWAY. Les taux normaux se sont situés entre 20 et 50 mg par litre, le dernier chiffre étant considéré comme la limite supérieure de la normale. Les résultats obtenus chez les malades incitent à penser que les taux d'ammoniaque-azote reflètent dans une certaine mesure l'état fonctionnel du foie. L'ammoniémie s'élève généralement dans les affections hépatiques comportant des lésions diffuses du parenchyme, un shunt porto-cave, ou une circulation collatérale. Dans le coma et le précoma hépatiques, l'ammoniémie est généralement très augmentée, de beaucoup supérieure à ce qu'elle est chez les mêmes malades en dehors du coma.

Chez ces mêmes malades, les auteurs chinois ont pratiqué l'épreuve de l'hyperammoniémie provoquée et ont obtenu des résultats très différents suivant qu'il y avait ou non insuffisance hépatique et circulation collatérale. D'où la conclusion que l'épreuve peut compléter, voire même remplacer, la simple détermination de l'ammoniémie

ROGER et STAHL, depuis 1952, ont pratiqué l'épreuve d'hyperammoniémie provoquée et ont confirmé puis enrichi, les résultats obtenus dès 1936 par KIRK, par VAN CAULAERT, en 1932.

Dans un premier temps de recherches, les auteurs strasbourgeois ont cherché à préciser les rapports entre l'épreuve d'hyper-

ammoniémie provoquée et les aspects histologiques de la glande hépatique. Sur 68 alcooliques chroniques, l'épreuve a été positive, et toujours chez des sujets dont le foie présentait un degré plus ou moins accusé de sclérose. Chez les 28 éthyliques ayant une épreuve négative, la ponction-biopsie a révélé des altérations parenchymateuses variées, mais jamais de sclérose.

ON EN ARRIVE AINSI A CONCLURE QUE LA PRESENCE DE SCLEROSE HEPATIQUE EST NECESSAIRE A UNE REPONSE POSITIVE DE L'HYPERAMMONIEMIE PROVOQUEE. Par ailleurs, il semble que ce soit bien la sclérose de la cirrhose alcoolique qui soit particulièrement apte à donner une épreuve positive, puisque STAHL a obtenu des réponses négatives dans la cirrhose bronquée, dans le thorotrastome, dans les hépatites infectieuses.

VAN CAULAERT avait expliqué la réponse positive de l'hyperammoniémie provoquée dans la cirrhose du foie par l'hypothèse d'une dérivation de l'ammoniaque ingérée vers la circulation générale, par la voie des anastomoses porto-caves. Par ce court-circuit, l'ammoniaque ne passe plus par la glande hépatique, où normalement, elle subirait l'action uréogénique de la cellule hépatique.

Les recherches de STAHL viennent confirmer ces hypothèses. Chez les cirrhotiques, le dosage de l'ammoniaque, au cours de l'épreuve d'hyperammoniémie provoquée, au niveau des circulations collatérales accessibles à la ponction, montre un taux d'ammoniaque supérieur dans les collatérales au taux de la circulation périphérique, par exemple au pli du coude : ce qui vient confirmer l'hypothèse de VAN CAULAERT.

Par ailleurs, une variante de l'épreuve a été faite, et au lieu de faire ingérer le chlorure d'ammonium per os, celui-ci a été injecté par voie intra-veineuse. Les résul-

tats ont alors été les suivants :

- chez le sujet à fonction hépatique normale, l'ammoniémie s'élève toujours, et très rapidement, mais reprend non moins rapidement ses valeurs normales initiales.

- chez le cirrhotique, au contraire, après l'élévation provoquée, l'ammoniémie ne revient à son taux initial qu'avec un grand retard, un délai de 45, de 55 minutes, ou davantage encore. STAHL explique ce retour tardif à l'ammoniémie normale par l'hypothèse d'un isolement de la cellule hépatique vis-à-vis de la circulation hépatique, isolement dû à la sclérose cirrhotique.

Enfin, une troisième expérience de STAHL a consisté à la détermination des taux d'ammoniémie de la circulation générale et à leur comparaison avec les taux du sang obtenu par cathétérisme de la veine sus-hépatique droite et de la veine cave inférieure, au niveau probable de l'abouchement des veines sus-hépatiques ; ces taux étant déterminés après ingestion de sels d'ammoniaque. En voici les résultats :

- chez le sujet normal, la différence entre les deux ammoniémies correspondant aux deux territoires, reste minime ;

- avant l'ingestion de sels ammoniacaux, le cirrhotique présente déjà des taux d'ammonium nettement plus élevés dans les veines sus-hépatiques. Mais après ingestion de sels ammoniacaux, les cirrhotiques montrent une élévation de l'ammoniémie du sang sus-hépatique bien supérieure à celle du sang prélevé en même temps au pli du coude.

On arrive ainsi à la conclusion déjà prévue il y a près de trente années par VAN CAULAERT et selon laquelle l'hyperammoniémie provoquée intense observée chez les cirrhotiques relève vraisemblablement de deux mécanismes associés :

1°) dérivation vers la circulation générale, par la voie anastomotique, du sang chargé d'ammonium qui, ainsi, échappe à l'action détoxifiante normale de la glande hépatique ;

2°) existence d'un shunt transhépatique avec absence de contact efficace du sang et des cellules hépatiques, peut-être par suite de la sclérose de la glande.

°°°

Spontanée ou provoquée, l'hyperammoniémie risque d'avoir chez le cirrhotique des dangers qu'il ne faut pas méconnaître. Puisqu'en effet, c'est à l'élévation de l'ammoniaque sanguine que l'on attribue au moins en partie les complications neurologiques du coma hépatique, on peut penser que des efforts doivent être déployés pour abaisser l'ammoniémie du cirrhotique, et que, d'autre part, le traitement par sels d'ammoniaque, ou même leur administration à des fins de diagnostic, pourraient entraîner des accidents.

C'est donc à l'hyperammoniémie et à ses dangers chez le cirrhotique que nous allons consacrer les pages qui terminent ce travail.

- IV -

L'HYPERAMMONIEMIE ET SES DANGERS
CHEZ LE CIRRHOTIQUE

-:-

L'ammoniaque, l'ion NH_4^+ ne sont pas sans danger pour le cirrhotique, que l'hyperammoniémie relève d'un mécanisme pathologique spontané, d'une administration de sels ammoniacaux à des fins diagnostiques ou thérapeutiques, ou, enfin, que ceux-ci soient administrés de façon plus indirecte, par exemple, par la transfusion de sang devenu riche en produits azotés à la suite de sa conservation.

L'ingestion de chlorure d'ammonium provoque souvent, chez le cirrhotique, des convulsions, un état confusionnel, de la torpeur (VAN CAULAERT). Pour GORSE, il vaut mieux s'abstenir de prescrire des sels d'ammonium aux cirrhotiques, ce que l'on fait parfois pour augmenter leur diurèse.

Ces notions ont conduit à l'emploi d'injections intra-veineuses d'acide glutamique dans le traitement du coma hépatique. Cependant, ici, la solution paraît difficile à obtenir, parce que les données du problème sont complexes. Il semble, en effet, que dans l'apparition de l'hyperammoniémie, les précurseurs de la sérotonine, élaborés par le foie, ne sont pas étrangers au syndrome, et en particulier aux manifestations neurologiques de l'hyperammoniémie.

Enfin, celle-ci a pu être favorisée, voire déclenchée, par des gestes thérapeutiques,

en apparence fort éloignés d'elle, administration de chlorothiazide, transfusions sanguines. DAWSON d'une part, MAGID, d'autre part, ont vu survenir des élévations de l'ammoniémie chez des cirrhotiques ayant reçu de la chlorothiazide ou un de ses dérivés, l'acétazolamide. Dans cette éventualité, la teneur en ammoniacque du sang veineux s'est montrée très supérieure à celle du sang artériel. Ce qui laisse à penser qu'il y a eu perturbation dans la fixation de l'ammoniacque par les tissus périphériques (BESSMAN). Après administration d'acétazolamide par voie buccale, DAWSON constate une heure plus tard une forte augmentation de l'ammoniémie dans le sang de la veine jugulaire. Il en déduit un effet direct sur le métabolisme cérébral et, par conséquent, un trouble dans la fixation de l'ammonium au niveau du tissu cérébral. Par contre, l'ammoniémie n'était pas augmentée dans le sang hépatique, artériel ou veineux, après ingestion d'acétazolamide. Par conséquent, le médicament n'affecte pas le métabolisme de l'ammoniacque dans le foie.

Mais le rein peut, lui aussi, être responsable de l'hyperammoniémie consécutive à un traitement prolongé par l'acétazolamide, qui entraîne une acidose métabolique. Une heure après la prise buccale de 250 mg de produit on n'a constaté aucune élévation de l'ammoniémie dans la veine rénale. Et, comme l'acétazolamide est excrétée inchangée dans les urines, c'est à ses produits de dégradation qu'il faut attribuer l'hyperammoniémie que le produit provoque.

Dans le cas de MAGID et collaborateurs, la chlorothiazide a entraîné l'apparition d'une hyperammoniémie chez un cirrhotique, avec, pour conséquence, un coma hépatique. Le mécanisme de cet accident demeure obscur, mais on peut affirmer que ce n'est pas la chlorothiazide elle-même qui en a été directement responsable, car le produit est

excrété sous sa forme primitive. Mais on peut penser que ce n'est pas non plus par voie rénale que l'accident s'est produit ; le pH sérique ne s'est pas considérablement abaissé, et même l'urine est demeurée acide. Mais l'acétazolamide et la chlorothiazide inhibent toutes deux dans une certaine mesure l'activité de l'anhydrase carbonique, ce qui serait un moyen commun aux deux produits d'intervenir dans le métabolisme de l'ammonium.

On a donc administré au malade de MAGID, du glutamate monopotassique, afin de favoriser l'utilisation périphérique de l'ammoniaque. Le sel potassique de l'acide glutamique a été choisi à la fois pour éviter d'administrer du sodium à un malade oedémateux, et pour donner une dose supplémentaire de potassium, souvent abaissé dans le sérum des malades traités par la chlorothiazide.

Le glutamate monopotassique n'a pas abaissé l'hyperammoniémie du cirrhotique de MAGID, mais l'administration simultanée de ce produit et de la chlorothiazide semble pouvoir éviter chez le cirrhotique à la fois l'intoxication ammoniacale et l'hypokaliémie. Si des signes de coma hépatique apparaissent au cours de l'administration de ces deux produits, il faut supprimer la chlorothiazide. Mais, en tout cas, lorsqu'on est amené à donner ce produit à un cirrhotique, il faut toujours y adjoindre par voie buccale du glutamate de potassium avec un régime pauvre en protides, et, si possible, un antibiotique à large spectre d'action, afin de prévenir l'intoxication ammoniacale.

- Un autre geste thérapeutique susceptible, chez le cirrhotique, de déclencher une hyperammoniémie est la transfusion de sang conservé, si la conservation se prolonge quelques jours.

Le sang extravasé, même s'il est conservé aseptiquement, s'enrichit en ions NH_4^+ . Nous

avons vu que YOUNG et ses collaborateurs avaient étudié l'ammoniémie de cirrhotiques à qui l'on administrait, par sonde gastrique, du sang conservé pendant quatre à cinq jours. A ce moment, le sang conservé renfermait déjà, en moyenne, 3,4 mg d'azote ammoniacal par litre.

SPEAR, SASS et CINCOTTI ont, eux aussi, mesuré la teneur en ammonium du sang conservé. L'ammoniémie du sang conservé pendant vingt cinq jours à 4° a pu s'élever jusqu'à 10 mg/litre. FABIANI et ses collaborateurs ont constaté qu'un flacon de sang conservé pendant quatorze jours à 4° renfermait déjà 5,5 mg d'azote ammoniacal par litre. En réalité, la teneur en est encore plus élevée, puisque ces flacons de la Banque du Sang contiennent en réalité 4/5 de sang seulement et 1/5 de solution anti-coagulante.

La déduction pratique est que chez le cirrhotique ; on devra s'efforcer de transfuser des sangs aussi récents que possible.

D'autres mesures médicales seront dirigées contre l'hyperammoniémie, si dangereuse pour le cirrhotique :

- Les antibiotiques à large spectre, ingérés par voie buccale, ou administrés par sonde gastrique, diminuent la flore intestinale et évitent ou limitent la production d'ammoniaque dans le tractus digestif. La néomycine surtout, est préconisée (FISHER et FALON), à la dose de 0,50 à 1 g toutes les six heures, jusqu'à ce que le taux d'ammoniémie se soit suffisamment abaissé. En cas d'urgence, on peut administrer la néomycine en lavement, les résultats ainsi obtenus sont plus rapides que par voie buccale.

- La constipation peut, à elle seule, augmenter l'absorption ammoniacale chez certains malades. Il est donc indiqué de l'éviter par de

grands lavements surtout au décours d'une hémorragie digestive chez le cirrhotique.

- Enfin, il est préférable de s'abstenir de tout médicament azoté tel que méthionine en particulier. WEBSTER et GABUZDA ont noté une élévation de l'ammonium dans le sang des veines collatérales abdominales après prises de méthionine.

L'acide glutamique est utilisé dans le traitement du coma hépatique (CHAIKEN) ; l'arginine paraît plus efficace encore, plus constamment active en améliorant les signes d'intoxication ammoniacale et en élevant l'urée sanguine, ce qui traduit le fonctionnement du cycle de KREBS (NAJARIAN et HARPER, 1958). Dans ce cycle, l'arginine intervient, en effet, en tant que précurseur de l'ornithine.

NAJARIAN préconise la voie veineuse, et la dose de 25 g d'hydrochlorure d'arginine en solution à 5 %, en deux heures. En cas de besoin, on peut renouveler cette même dose 8 à 12 heures plus tard.

Le glutamate de sodium est donné, dans le coma hépatique, à la dose quotidienne de 20 g dans 500 cc de sérum glucosé isotonique, par voie veineuse. NAJARIAN a, ainsi, obtenu chez 50 malades dont 35 en état de coma une amélioration clinique suivant une baisse rapide de l'ammoniémie dans tous les cas sauf deux. Il y a eu, cependant, 14 décès (28 %) dont 9 concernant des cirrhotiques avec hémorragies provenant de varices oesophagiennes.

Les deux produits, acide glutamique et arginine, favorisent le catabolisme de l'ammoniaque, mais ils agissent à des niveaux différents du métabolisme. L'acide glutamique agit sur les tissus périphériques en formant de la glutamine avec l'ammoniaque. L'arginine forme de l'urée à

partir de l'ammoniaque, mais au niveau de la cellule hépatique, en favorisant l'établissement du cycle de KREBS. Ce mode d'action de l'arginine a été vérifié expérimentalement par LAWRENCE, qui ne trouve pas de baisse de l'ammoniémie lorsque le chien est hépatectomisé. Dans le cas de cirrhose grave, c'est donc à l'arginine que l'on donnera la préférence, puisque l'acide glutamique agit en dehors du foie.

L'acide alpha-céto-glutamique semble apporter quelque succès, mais son prix de revient élevé en limite encore l'emploi et l'expérimentation.

- V -

CONCLUSIONS

-:-

I.- La notion de troubles du métabolisme de l'ammoniaque dans les insuffisances hépatiques, et plus particulièrement dans les cirrhoses du foie, n'est pas nouvelle, mais elle a reçu ces dernières années un regain d'actualité avec l'amélioration des techniques de dosage et la mise au point de méthodes d'hyperammoniémie provoquée.

II.- L'origine de l'ammoniaque organique est, à la fois, exogène et endogène, hépatique et rénale. Pour que se produise une détoxication normale, il faut que la fonction uréogénique du foie soit intacte, ou puisse s'exercer efficacement. Dans le cas de cirrhose, la sclérose s'oppose à la fois à une activité normale de la cellule hépatique, et au passage du sang à son contact. De plus, la création spontanée ou chirurgicale de shunt porto-cave permet par un autre moyen au sang d'échapper à la détoxication ammoniacale.

III.- On admet, actuellement, que la plupart des comas d'origine hépatique, avec leur symptomatologie neurologique, relèvent d'une élévation anormale de l'ammonémie. Cependant, les dosages de l'ammonémie dans le diagnostic étiologique différentiel des comas hépatiques, décidant de la présence ou de l'absence de cirrhose, ne semblent pas absolument concluants à tous les auteurs. Par contre, l'épreuve d'hyperammoniémie provoquée, avec comparaison de l'ammoniémie veineuse et artérielle, périphérique et hépatique,

que, fournit des renseignements plus précis.

IV.- Il ne faut pas perdre de vue que l'hyperammoniémie spontanée, ou provoquée par l'épreuve, par un traitement chimiothérapique de chlorothiazide ou d'acétazolamide, par une transfusion de sang conservé assez longtemps pour s'être enrichi de produits azotés ammoniacaux, risque d'être très dangereuse pour le cirrhotique. Par ailleurs, des moyens thérapeutiques peuvent lutter contre cette élévation de l'ammoniémie : administration de glutamate de sodium, arginine, surtout par voie veineuse - ingestion d'antibiotiques détruisant la flore intestinale génératrice d'ammoniaque dans le tractus digestif - suppression des médicaments azotés - surveillance du transit intestinal.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : A. LEMAIRE

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

--

S.P. BESSMAN

The role of Ammonia in clinical syndromes

Editorial Ann.Int.Méd. XLIV page 1037
1956

R. BOCKEL, J. STAHL

L'influence du régime alimentaire sur
l'ammoniémie au cours de la cirrhose
Soc.Méd.Strasbourg 14 décembre 1957

E. CHABROL

Hépatologie du médecin praticien
Masson & Cie, édit. 1957 page 222

M. DELP, W.G. CALKINS, R.W. WEBER

Hepatic coma : a clinical study
Arizona Med. XIV pages 335-342 juin
1957

M.C. DERMOTT, W. ADAMS, R. RIDDELL

Ammonia metabolism in man
Ann. of Surgery 1954 pages 140-539

R. DINSIS, A. HASTINGS

Proc.Nat.Acad.Sc. 39 page 571 1953

P. FABIANI, S. BOULU, F. LAINE

L'ammoniémie
Presse Méd. LXVI pages 138-139 25 janvier 1958

C.J. FISCHER, W.W. FALON

Blood ammonia levels in hepatic cirrhosis : their control by the oral administration of Neomycin
New Engl.Journ.Med. CCLVI pages 1030-1035
30 mai 1957

E.B. FLINK

Magnesium deficiency syndrome in man
Journ.Am.Med.Assoc. CLX pages 1406-1409
21 avril 1956

E. KIRK,

Amino-acid and ammonium metabolism in
liver diseases
Acta Med.Scand.suppl. LXXVII pages 1-147
1936

C.S. LIEBER, A. LEFEVRE

Métabolisme intermédiaire de l'ammonium
au cours du coma hépatique, valeur des
déterminations de l'ammoniémie dans le
diagnostic et le traitement des cirrho-
tiques
Acta clin.belg. XIII pages 328-357
juillet-août 1958

G.J. MAGID, S.H. LEVITT, H.A. HARPER,
P.H. FORSHAM

Ammonia intoxication in a patient with
cirrhosis treated with chlorothiazid
Journ.Am.Med.Assoc. CLXVIII pages 35-
39 6 septembre 1958

J. NAJARIAN

Effet de l'arginine sur l'ammonium
plasmatique
Am.J.Med. 21 page 832 1956

J. PETERS, D. VAN SLYNE

Quantitative Clinical Chemistry
Interpretations vo. 7 page 873

M. POLONOVSKI et collab.

Pathologie chimique
Masson éd. Paris 1952 II page 1369

S. ROGER, J. STAHL

Corrélation entre l'épreuve d'ammonié-
mie et l'histopathologie hépatique
C.R. Soc.Biol. CXLVI page 1876 1952

R. ROY-CAMILLE

Importance de l'ammoniémie au cours
des affections hépatiques
Presse Méd. LXVI page 1657 25 octobre
1958

V. SCHWARTZMANN

Glutamine et ammonium, valeur diagnostique de leur dosage au cours du coma hépatique
Soc.Nat. Fr.Gastro-Entérol. 12 décembre 1955

D. SELIGDON

The J. of Lab. and Clin. Med. 1949

S. SHERLOCK

Coma et précoma hépatiques
Revue internat.Hépat. 6 page 887 1956

S. SHERLOCK, W. SUMMERSKILL, L. WHITE,

E. PHEAR
Lancet 2 page 453 1954

M.L. SIEVERS

Toxic effects of ammonium chloride in cardiac, renal and hepatic disease
Journ.Am.Med.Assoc. CLXI pages 410-415
2 juin 1956

J. STAHL, S. ROGER, J. WITZ

Essai d'interprétation du mécanisme de l'épreuve d'hyperammoniémie provoquée chez les cirrhotiques
C.R. Soc.Biol. CXLVI page 1787 1952

J. STAHL

Le mécanisme des troubles nerveux d'origine hépatique et portale
Presse Méd. LXIII page 74 15 janvier 1955

N. STEFENELLI

Blood ammonium level in hepatic disease
Soc.Méd.Interne Vienne 9 février 1956

A. VARAY, J. CROSNIER, M. MASSON

Etude critique de l'ammoniémie lors des affections hépatiques
Soc.Nat.Fr.Gastro-Entérol. 12 décembre 1955

P.C.YOUNG, C.R. BURNSIDE, H.C. KNOWLES Jr,
L. SCHIFF

The effects of intra-gastric administration of whole blood on the concentration of blood ammonia in patients with liver disease

Journ.Lab.Clin.Med. L pages 11-16 juillet 1957

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I.- Introduction.....	15
II.- Rappel biochimique et physiologique	20
III.- L'ammoniémie dans le diagnostic de la cirrhose	25
IV.- L'hyperammoniémie et ses dangers chez le cirrhotique	34
V.- Conclusions	40
Bibliographie	42

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

